



Europäisches  
Patentamt

European  
Patent Office

PCT/EP200 4/0515 PCT

Office européen  
des brevets

REC'D 10 SEP 2004

WIPO

PCT

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterlagen stimmen mit der ursprünglich eingereichten Fassung der auf dem nächsten Blatt bezeichneten europäischen Patentanmeldung überein.

The attached documents are exact copies of the European patent application described on the following page, as originally filed.

Les documents fixés à cette attestation sont conformes à la version initialement déposée de la demande de brevet européen spécifiée à la page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

03102296.5

PRIORITY  
DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1 (a) OR (b)

Der Präsident des Europäischen Patentamts;  
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets  
p.o.

R C van Dijk



Anmeldung Nr:  
Application no.: 03102296.5  
Demande no:

Anmelde tag:  
Date of filing: 25.07.03  
Date de dépôt:

Anmelder/Applicant(s)/Demandeur(s):

Ciba Specialty Chemicals Holding Inc.  
Klybeckstrasse 141  
4002 Basel  
SUISSE

Bezeichnung der Erfindung/Title of the invention/Titre de l'invention:  
(Falls die Bezeichnung der Erfindung nicht angegeben ist, siehe Beschreibung.  
If no title is shown please refer to the description.  
Si aucun titre n'est indiqué se referer à la description.)

Verwendung von substituierten 2,4-Bis-(alkylamino)pyrimidinen

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed /Priorité(s)  
revendiquée(s)  
Staat/Tag/Aktenzeichen/State/Date/File no./Pays/Date/Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation/International Patent Classification/  
Classification internationale des brevets:

C08K5/00

Am Anmelde tag benannte Vertragstaaten/Contracting states designated at date of  
filling/Etats contractants désignées lors du dépôt:

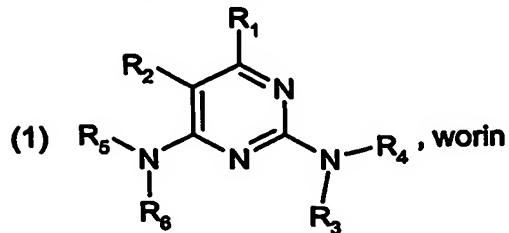
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL  
PT RO SE SI SK TR LI

Verwendung von substituierten 2,4-Bis-(alkylamino)pyrimidinen

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von substituierten 2,4-Bis-(alkylamino)-pyrimidinen zur antimikrobiellen Behandlung von Oberflächen sowie die Herstellung dieser Verbindungen.

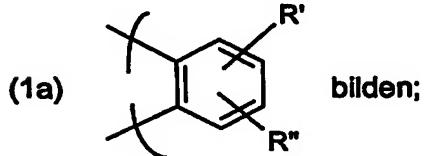
5

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von 2,4-Bis-(alkylamino)pyrimidinen der Formel



R<sub>1</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl, oder C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl;

10 R<sub>2</sub> Wasserstoff; oder R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen einen Rest der Formel



R' und R'' unabhängig voneinander Wasserstoff; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl; oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy;

R<sub>3</sub> und R<sub>6</sub> unabhängig voneinander, Wasserstoff; oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl;

R<sub>4</sub> und R<sub>6</sub> unabhängig voneinander, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl; C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl; C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl;

15 Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl; Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl; oder

R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> bzw. R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> zusammen einen Pyrrolidin-, Piperidin-, Hexamethylenimin- oder Morpholin-Ring bilden;

zur antimikrobiellen Behandlung von Oberflächen.

20 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl sind geradkettige oder verzweigte Alkyreste wie z.B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek. Butyl, tert. Butyl, Amyl, Isoamyl oder tert. Amyl, Heptyl, Octyl, Isooctyl, Nonyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl, Tetradecyl, Pentadecyl, Hexadecyl, Heptadecyl, Octadecyl oder Eicosyl.

25 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy sind geradkettige oder verzweigte Reste, wie z.B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Pentyloxy oder Hexyloxy.

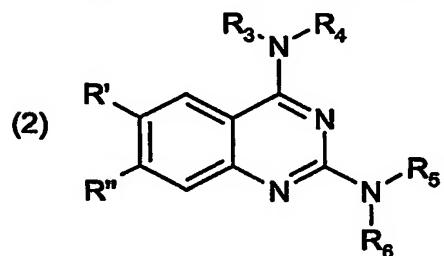
**C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl** bedeutet Naphthyl und insbesondere Phenyl. C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylreste können unsubstituiert sein oder einen oder mehrere, z.B. ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Substituenten tragen, die sich in beliebigen Positionen befinden können. Beispiele für

5 solche Substituenten sind z.B. C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Halogen, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Trifluormethyl, Cyano, Hydroxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino, und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonylamino.

Insbesondere sind Verbindungen der Formel (1) bevorzugt, worin

10 R<sub>1</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl; oder Phenyl;  
oder Verbindungen der Formel (1), worin  
R<sub>2</sub> Wasserstoff;  
oder Verbindungen der Formel (1), worin  
R<sub>3</sub> und R<sub>6</sub> unabhängig voneinander Wasserstoff; oder C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl;  
oder Verbindungen der Formel (1), worin  
R<sub>4</sub> und R<sub>6</sub> unabhängig voneinander C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl; Phenyl; Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl; Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
Alkyl; Di-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl; bedeuten  
oder oder Verbindungen der Formel (1), worin  
R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> bzw. R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> zusammen einen Pyrrolidin-, Piperidin-, Hexamethylenimin- oder  
20 Morpholin-Ring bilden.

## **Vorzugsweise werden Verbindungen der Formel**



erfindungsgemäß verwendet, worin

25 R' und R" unabhängig voneinander Wasserstoff; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl; oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy;  
R<sub>1</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl; oder Phenyl;  
R<sub>3</sub> und R<sub>5</sub> unabhängig voneinander Wasserstoff; oder C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl; und  
R<sub>4</sub> und R<sub>6</sub> unabhängig voneinander C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl; Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl; Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl;  
oder Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl;  
30 bedeuten.

Ganz besonders bevorzugt werden Verbindungen der Formel (1) verwendet, worin

R<sub>1</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl;

R<sub>2</sub> Wasserstoff; oder R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen einen Rest der Formel (1a) bilden, worin

5 R' und R'' unabhängig voneinander Wasserstoff; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl; oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy;

R<sub>3</sub> und R<sub>5</sub> unabhängig voneinander Wasserstoff; oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl;

R<sub>4</sub> und R<sub>6</sub> unabhängig voneinander C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl; Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl; oder

R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> einen Pyrrolidin-, Piperidin-, Hexamethylenimin- oder Morpholin-Ring bilden;

10 bedeuten.

Insbesondere werden Verbindungen der Formel (1) verwendet, worin

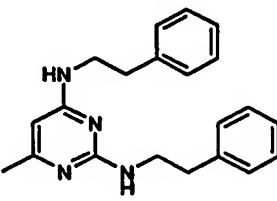
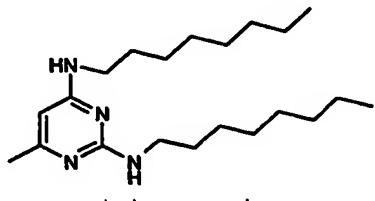
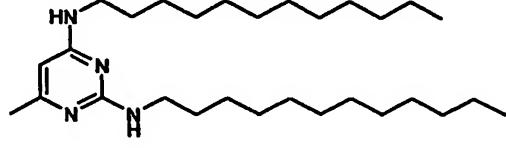
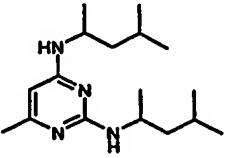
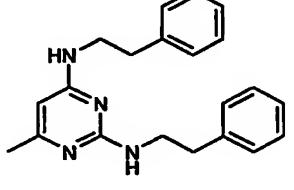
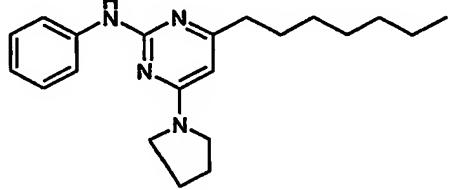
R<sub>3</sub> und R<sub>6</sub> bzw. R<sub>4</sub> und R<sub>6</sub> jeweils die gleiche Bedeutung haben.

15 Beispielhafte, erfindungsgemäss verwendete Verbindungen sind in Tabelle 1 aufgeführt:

Tabelle 1:

Verb. d. Formel	Struktur	Masse	Reinheit (GC/LC)
(PY1)		400	25 (GC)
(PY2)		472	80 (GC)
(PY3)		384	78 (GC)

Tabelle 1:

<u>Verb. d. Formel</u>	<u>Struktur</u>	<u>Masse</u>	<u>Reinheit (GC/LC)</u>
(PY4)		356	100 (GC)
(PY5)		348	98 (GC)
(PY6)		461	35 (GC)
(PY7)		292	100 (GC)
(PY8)		304	100 (GC)
(PY9)		332	100 (GC)
(PY10)		338	97 (LC)

**Tabelle 1:**

<u>Verb. d. Formel</u>	<u>Struktur</u>	<u>Masse</u>	<u>Reinheit (GC/LC)</u>
(PY11)		374	50 (LC)
(PY12)		397	70 (LC)
(PY13)		340	94 (LC)
(PY14)		396	90 (LC)
(PY15)		282	96 (LC)
(PY16)		318	82 (LC)

Tabelle 1:

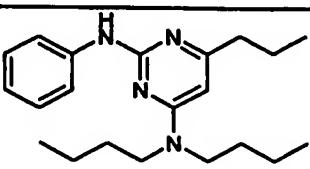
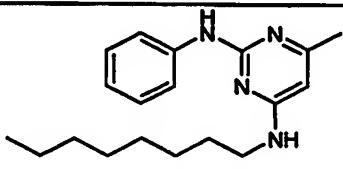
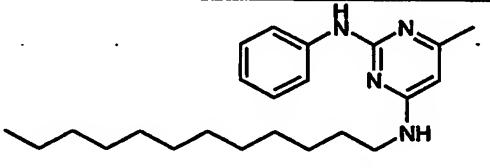
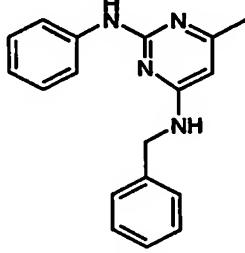
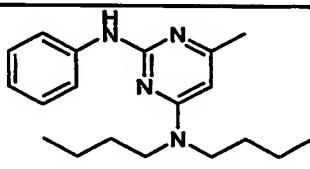
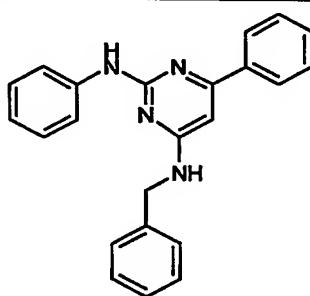
<u>Verb. d. Formel</u>	<u>Struktur</u>	<u>Masse</u>	<u>Reinheit (GC/LC)</u>
(PY17)		340	60 (LC)
(PY18)		312	98 (LC)
(PY19)		368	84 (LC)
(PY20)		290	97 (LC)
(PY21)		312	85 (LC)
(PY22)		352	89 (LC)

Tabelle 1:

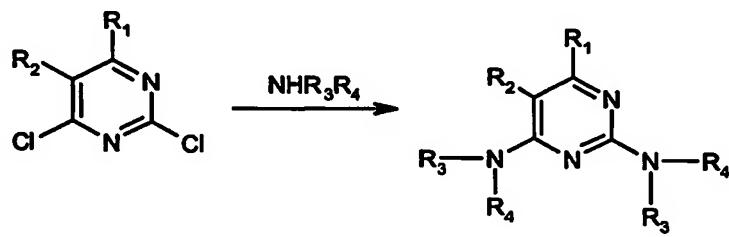
<u>Verb. d. Formel</u>	<u>Struktur</u>	<u>Masse</u>	<u>Reinheit (GC/LC)</u>
(PY23)		375	96 (LC)
(PY24)		290	99 (LC)
(PY25)		292	92 (LC)
(PY26)		348	88 (LC)
(PY27)		298	93 (LC)
(PY28)		264	77 (LC)

Tabelle 1:

<u>Verb. d. Formel</u>	<u>Struktur</u>	<u>Masse</u>	<u>Reinheit (GC/LC)</u>
(PY29)		320	93 (LC)

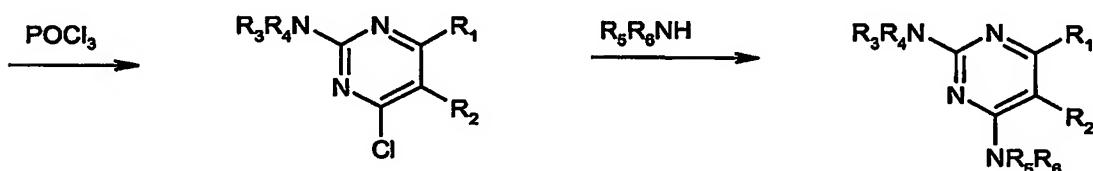
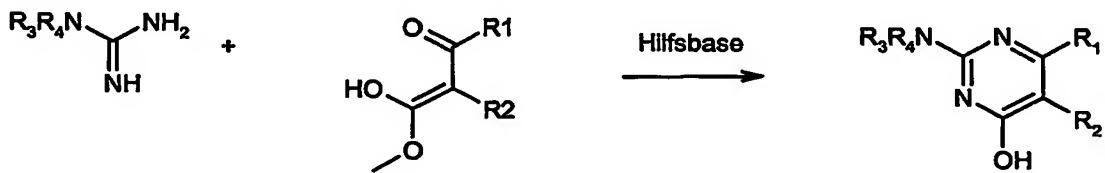
Die Herstellung der erfindungsgemäss verwendeten Verbindungen erfolgt nach an sich bekannten Verfahren. Dabei werden die substituierten 2,4-Bis-(alkylamino)pyrimidine durch Reaktion der entsprechenden Dichloropyrimidinverbindung (Formel (1b)) mit primären oder

5 sekundären Aminen - je nach Bedeutung der Reste  $R_3$  und  $R_5$  - in einem geeigneten Lösungsmittel wie z.B. DMF, Dioxan, Toluol, Xylool, Ethanol, Butanol und einer Hilfsbase, wie z.B. Triethylamin, DIEA, Soda, Pottasche, etc. oder unter Verwendung eines Überschusses der Aminverbindung innerhalb von 1-24 h bei 40-150°C erhalten. Die Reaktion erfolgt nach folgendem Schema (I):



10

oder Schema (II):



Die erfindungsgemäss eingesetzten 2,4-Bis-(alkylamino)pyrimidine zeigen ausgeprägte antimikrobielle Wirkung, insbesondere gegen pathogene grampositive und gramnegative Bakterien sowie gegen Bakterien der Hautflora, ausserdem gegen Hefen und Schimmelpilze. Sie eignen sich daher insbesondere zur Desinfektion, Desodorierung, sowie der allgemeinen und

5 antimikrobiellen Behandlung der Haut und Schleimhäute sowie Hautanhangsgebilde (Haare), ganz besonders zur Hände- und Wunddesinfektion.

Sie sind daher geeignet als antimikrobielle Wirksubstanzen und Konservierungsmittel in Körperpflegemitteln, wie z.B. Shampoos, Badezusätzen, Haarpflegemitteln, flüssigen und festen

10 Seifen (auf Basis synthetischer Tenside und Salze von gesättigten und/oder ungesättigten Fettsäuren), Lotionen und Cremes, Deodorantien, anderen wässrigen oder alkoholischen Lösungen, z.B. Reinigungslösungen für die Haut, feuchten Reinigungstüchern, Ölen oder Pudern.

15 Einen weiteren Erfindungsgegenstand bildet daher ein Körperpflegemittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (1) sowie kosmetisch verträgliche Träger- oder Hilfsstoffe.

Das erfindungsgemäss Körperpflegemittel enthält 0,01 bis 15, vorzugsweise 0,1 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, der Verbindung der Formel (1) und kosmetisch verträgliche Hilfsstoffe.

Je nachdem, in welcher Form das Körperpflegemittel vorliegt, weist es neben dem 2,4-Bis-(alkylamino)pyrimidin der Formel (1) noch weitere Bestandteile auf, wie z.B. Sequenzermittel, Farbstoffe, Parfümöl, Verdickungs- bzw. Festigungsmittel (Konsistenzregler), Emollients, UV-Absorber, Hautschutzmittel, Antioxidantien, die mechanischen Eigenschaften verbessende Additive wie Dicarbonsäuren und/oder Al-, Zn-, Ca-, Mg-Salze von C<sub>14</sub>-C<sub>22</sub>-Fettsäuren und gegebenenfalls Konservierungsmittel.

30 Das erfindungsgemäss Körperpflegemittel kann als Wasser-in-Öl- oder Öl-in-Wasser-Emulsion, als alkoholische oder alkoholhaltige Formulierung, als vesikulare Dispersion eines ioni-schen oder nichtionischen amphiphilen Lipids, als Gel, fester Stift oder als Aerosol-Formu-lierung formuliert werden.

Als Wasser-in-Öl- oder Öl-in-Wasser-Emulsion enthält der kosmetisch verträgliche Hilfsstoff vorzugsweise 5 bis 50% einer Ölphase, 5 bis 20% eines Emulgators und 30 bis 90% Wasser. Die Ölphase kann dabei irgendein für kosmetische Formulierungen geeignetes Öl enthalten, wie z.B. ein oder mehrere Kohlenwasserstofföle, ein Wachs, ein natürliches Öl, ein

5 Silikon-Öl, einen Fettsäureester oder einen Fettalkohol. Bevorzugte Mono- oder Polyole sind Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol, Hexylenglycol, Glycerin und Sorbitol.

Erfindungsgemäße kosmetische Formulierungen werden in verschiedenen Bereichen eingesetzt. Insbesondere kommen z.B. die folgenden Mittel in Betracht:

10 - Mittel zur Hautpflege, wie z.B. Hautwasch- und Reinigungsmittel in Form von stückförmigen oder flüssigen Seifen, Syndets oder Waschpasten;

- Badepräparate, wie z.B. flüssige (Schaumbäder, Milche, Duschpräparate) oder feste Badepräparate, wie z.B. Badetabletten und Badesalze;

- Hautpflegemittel, wie z.B. Hau temulsionen, Mehrfachemulsionen oder Hautöle;

15 - Dekorative Körperpflegemittel, wie z.B. Gesichts-Make-Ups in Form von Tages- oder Pudercremes, Gesichtspuder (lose und gepresst), Rouge oder Creme-Make-Ups, Augenpflegemittel, wie z.B. Lidschattenpräparate, Wimperntusche, Eyeliner, Augencremes oder Eye-Fix-Cremes; Lippenpflegemittel, wie z.B. Lippenstift, Lip Gloss, Lippenkonturstift, Nagelpflegemittel, wie Nagellack, Nagellackentferner, Nagelhärter, oder Nagelhaut-entferner;

20 - Intimpflegemittel, wie z.B. Intim-Waschlotionen oder Intimsprays;

- Fusspflegemittel, wie z.B. Fussbäder, Fusspuder, Fusscremes bzw. Fussbalsame, spezielle Deomittel und Antitranspirantien oder hornhautbeseitigende Mittel;

- Lichtschutzmittel, wie Sonnenmilche, -lotionen, -cremes, -öle, Sun-blockers oder Tropicals, Vorbräunungspräparate oder After-sun-Präparate;

25 - Hautbräunungsmittel, wie z.B. Selbstbräunungscremes;

- Depigmentierungsmittel, wie z.B. Präparate zur Hautbleichung oder Mittel zur Hautaufhellung;

- Insektenabweisende Mittel ("Repellents"), wie z.B. Insektenöle, -lotionen, -sprays, oder -stifte;

30 - Deodorantien, wie Deosprays, Pumpsprays, Deo gele, -stifte oder -roller;

- Antitranspirantien, wie z.B. Antitranspirantstifte, -cremes oder -roller;

- Mittel zur Reinigung und Pflege von unreiner Haut, wie z.B. Syndets (fest oder flüssig), Peeling- oder Scrubb-Präparate oder Peeling-Masken;

- **Haarentfernungsmittel in chemischer Form (Depilation), wie z.B. Haarentfernungspulver, flüssige Enthaarungsmittel, cremige oder pastöse Enthaarungsmittel, Enthaarungsmittel in Gelform oder Aerosolschäume;**
- **Rasiermittel, wie z.B. Rasiersese, schäumende Rasiercremes, nichtschäumende Rasiercremes, -schäume, -gele, Preshave-Präparate für die Trockenrasur, Aftershaves oder Aftershave-Lotionen;**
- **Duftmittel, wie z.B. Duftwässer (Eau de Cologne, Eau de Toilette, Eau de Parfum, Parfum de Toilette, Parfüm), Parfümöle oder Parfümcremes;**
- **Mittel zur Zahn-, Zahnersatz- und Mundpflege, wie z.B. Zahncremes, Gel-Zahncremes, Zahnpulver, Mundwasserkonzentrate, Anti-Plaque-Mundspülungen, Prothesenreiniger oder Prothesenhaftmittel;**
- **Kosmetische Mittel zur Haarbehandlung, wie z.B. Haarwaschmittel in Form von Shampoos, Haarkonditioniermittel, Haarpflegemittel, wie z.B. Vorbehandlungsmittel, Haarwasser, Frisiercremes, Frisiergele, Pomaden, Haarspülungen, Kurpackungen, Intensivhaarkuren, Mittel zur Haarverformung, wie z.B. Wellmittel zur Herstellung von Dauerwellen (Heisswelle, Mildwelle, Kaltwelle), Haarglättungspräparate, flüssige Haarfestiger, Haarschäume, Haarsprays, Blondiermittel, wie z.B. Wasserstoffperoxidlösungen, aufhellende Shampoos, Blondiercremes, Blondierpulver, Blondierbäle oder -öle, temporäre, semitemporäre oder permanente Haarfärbemittel, Präparate mit selbstoxidierenden Farbstoffen, oder natürliche Haarfärbemittel, wie Henna oder Kamille.**

Eine antimikrobielle Seife hat z.B. folgende Zusammensetzung:

0,01 bis 5 Gew.-% der Verbindung der Formel (1)  
0,3 bis 1 Gew.-% Titandioxid,  
25 1 bis 10 Gew.-% Stearinsäure  
ad 100% Seifengrundlage, wie z.B. die Natriumsalze der Talgfett- und Kokosfettsäure oder Glycerine.

Ein Schampoo hat z.B. die folgende Zusammensetzung:

30 0,01 bis 5 Gew.-% der Verbindung der Formel (1),  
12,0 Gew.-% Natrium-Laureth-2-sulfat,  
4,0 Gew.-% Cocamidopropylbetain,  
3,0 Gew.-% NaCl und  
Wasser ad 100%.

Ein Deodorant hat z.B. die folgende Zusammensetzung:

0,01 bis 5 Gew.-% der Verbindung der Formel (1),

60 Gew.-% Ethanol,

5 0,3 Gew.-% Parfümöl, und

Wasser ad 100 %.

Einen weiteren Erfindungsgegenstand bildet eine orale Zusammensetzung, enthaltend

0,01 bis 15 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, der Verbin-

10 dung der Formel (1) und oral verträgliche Hilfsstoffe.

Beispiel für eine orale Zusammensetzung:

10 Gew.-% Sorbitol,

10 Gew.-% Glycerin,

15 15 Gew.-% Ethanol,

15 Gew.-% Propylenglykol,

0,5 Gew.-% Natriumlaurylsulfat,

0,25 Gew.-% Natriummethylocetylaurat,

0,25 Gew.-% Polyoxypropylene/Polyoxyethylen-Blockcopolymer,

20 0,10 Gew.-% Pfefferminzgeschmacksstoff,

0,1 bis 0,5 Gew.-% der Verbindung der Formel (1), und

48,6 Gew.-% Wasser.

Die erfindungsgemäße orale Zusammensetzung kann z.B. in Form eines Gels, einer Paste,

25 einer Creme oder einer wässrigen Zubereitung (Mundwasser) vorliegen.

Weiterhin kann die erfindungsgemäße orale Zusammensetzung Verbindungen enthalten,

die Fluoridionen freisetzen, die gegen die Bildung von Karies wirksam sind, z.B. anorga-

nische Fluoridsalze, wie z.B. Natrium-, Kalium-, Ammonium- oder Calciumfluorid oder orga-

30 nische Fluoridsalze, wie z.B. Aminfluoride, die unter dem Handelsnamen Olafluor bekannt sind.

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäss verwendeten 2,4-Bis-(alkylamino)pyrimidine der Formel (1) für die Behandlung, insbesondere Konservierung von textilen Fasermaterialien.

Es handelt sich dabei um ungefärbte und gefärbte oder bedruckte Fasermaterialien z.B. aus Seide, Wolle, Polyamid oder Polyurethanen, und insbesondere cellulosehaltige Fasermaterialien aller Art. Solche Fasermaterialien sind beispielsweise natürliche Cellulosefasern, wie Baumwolle, Leinen, Jute und Hanf, sowie Zellstoff und regenerierte Cellulose. Bevorzugte geeignete textile Fasermaterialien sind aus Baumwolle.

5 Die erfindungsgemäßen 2,4-Bis-(alkylamino)pyrimidine eignen sich auch zur Behandlung, insbesondere zur antimikrobiellen Ausrüstung oder Konservierung von Kunststoffen, wie z.B. Polyethylen, Polypropylen, Polyurethan, Polyester, Polyamid, Polycarbonat, Latex etc..

10 Einsatzbereiche dafür sind z.B. Fußbodenbeläge, Kunststoffbeschichtungen, Kunststoffbehälter- und Verpackungsmaterialien; Küchen- und Badezimmer-Utensilien (z.B. Bürsten, Duschvorhänge; Schwämme, Badezimmertücher), Latex, Filtermaterialien (Luft- und Wasserfilter), Kunststoffartikel, die im medizinischen Bereich eingesetzt werden, wie z.B. Verbandmaterialien, Spritzen, Katheter etc., sog. "medical devices", Handschuhe und Matratzen.

15 Auch Papier, wie z.B. Hygienepapiere können mit den erfindungsgemäßen 4-Amino-pyrimidinen antimikrobiell ausgerüstet werden.

20 Weiterhin können Nonwovens, wie z.B. Windeln, Damenbinden, Dameneinlagen, Tücher für den Hygiene- und Haushaltbereich erfindungsgemäß antimikrobiell ausgerüstet werden.

Weiterhin finden die 2,4-Bis-(alkylamino)pyrimidine der Formel (1) Verwendung in Wasch- und Reinigungsformulierungen, wie z.B. in Flüssig- und Pulverwaschmitteln oder Weichspülern.

25 Die 2,4-Bis-(alkylamino)pyrimidine der Formel (1) können insbesondere auch in Haushalts- und Allzweckreinigern zur Reinigung und Desinfektion von harten Oberflächen eingesetzt werden.

30 Ein Reinigungsmittel hat z.B. folgende Zusammensetzung:  
0,01 bis 5 % der Verbindung der Formel (1)  
3,0 % Octylalkohol 4EO  
1,3 % Fettalkohol C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>-Polyglucosid  
3,0 % Isopropanol

ad 100 % Wasser.

Neben der Konservierung von Kosmetik- und Haushaltsprodukten ist auch die Konservierung und antimikrobielle Ausrüstung von technischen Produkten sowie der Einsatz als Biocid in

5 technischen Prozessen möglich, wie z.B. bei der Papierbehandlung, insbesondere in Papierbehandlungsflotten, Druckverdickern aus Stärke oder Celluloseabkömmlingen, Lacken und Anstrichfarben.

10 Die 2,4-Bis-(alkylamino)pyrimidine der Formel (1) eignen sich auch zur antimikrobiellen Holzbehandlung sowie zur antimikrobiellen Behandlung, Konservierung und Ausrüstung von Leder.

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zum Schutz von kosmetischen Produkten und Haushaltsprodukten vor mikrobieller Verderbnis.

15 Darüberhinaus sind die erfindungsgemäßen 2,4-Bis-(alkylamino)pyrimidine der Formel (1) über ihre allgemein antimikrobielle Wirkung hinaus in der Lage, in Biofilme auf belebten und unbelebten Oberflächen zu penetrieren, die Adhäsion von Bakterien an Oberflächen und den weiteren Aufbau des Biofilms gegebenenfalls zu verhindern, diesen abzulösen und/oder die 20 den Biofilm bildenden Mikroorganismen in der biologischen Matrix in ihrem weiteren Wachstum zu hemmen oder abzutöten.

Als Biofilme bezeichnet man ganz allgemein auf belebten und unbelebten Oberflächen haftende Aggregate von lebenden und abgestorbenen Mikroorganismen, vorzugsweise Bakterien, in Verbindung mit deren Stoffwechselprodukten in Form von extrazellulären polymeren Substanzen (EPS-Matrix), z.B. Polysacchariden. Die Wirksamkeit von antimikrobiellen Wirkstoffen, die normalerweise ausgeprägte wachstumshemmende oder abtötende Wirkung gegenüber planktonischen Zellen zeigen, kann gegenüber Mikroorganismen, die in Biofilmen organisiert sind, stark reduziert sein, z.B. auf Grund ungenügender Penetration des Wirkstoffs in die Biomatrix.

30 Dies betrifft in der vorliegenden Erfindung ganz bevorzugt Biofilme auf Zahnoberflächen und Mundschleimhäuten des Menschen, die durch die sie bildenden Mikroorganismen bzw. deren Stoffwechselprodukte massgeblich an der Entstehung von degenerativen



Ausführungsbeispiele:

Beispiel 1: Herstellung von N, N'-bis(2,4-dioctylamino)-6-Methylpyrimidin

8,15 g 2,4-Dichlor-6-methyl-pyrimidin (50 mmol) werden mit 19,39 g Octylamin (150 mmol)

5 und 20,73 g Kaliumcarbonat (150 mmol) in 20 ml Dioxan 16 h bei 100°C erwärmt. Nach Abkühlen wird das Produkt in 300 ml Ethylacetat aufgenommen und mit 0,5 Mol/l Natronlauge und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Das Produkt wird im Vacuum eingeengt und anschliessend 2h bei 140°C im Drehschiebervacuum Octylamin abdestilliert. Es werden 12,95g N,N'-bis(2,4-dioctylamino)-6-Methylpyrimidin (37,15 mmol, 74,3% d. Th.) erhalten.

10 Das Endprodukt wird mit NMR, HPLC-MS, GC und HPLC analysiert.

GC: 98% area

M+1= 349

NMR (1H in DMSO): 0,85, t, 6H; 1,25, m, 20H; 1,5, m, 4H; 2, s, 3H; 4,2, m, 4H; 5,5, s, 1H; 6,2, s, 1H; 6,6; s, 1H

15

Beispiel 2: Herstellung von 4-Hydroxy-2-phenylamino-6-phenylpyrimidin

7 g (20 mmol) Phenylguanidincarbonat werden in 5 ml Ethanol<sub>abs</sub> mit 27,2 g (80 mmol) einer 20%igen Natriumethylat-Lösung umgesetzt. 11,5 g Ethylbenzoylacetat (59,8mmol) werden innerhalb von 15 Minuten bei 75°C dazugetropft. Anschliessend wird die Reaktionsmasse 15

20 Stunden bei 70°C gerührt und nach Abkühlung mit 50 ml Dichloromethan extrahiert und 3 mal mit 40 ml Wasser/3ml Essigsäure gewaschen.

Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft.

Es werden 5,86 g (55,7% d. Th.) 4-Hydroxy-2-phenylamino-6-phenylpyrimidin erhalten.

25 NMR (1H in DMSO, ppm): 6,45, s, 1H; 7,05, t, 1H; 7,4, t, 2H; 7,5, m, 3H; 7,75, d, 2H; 8, m, 2H; 9, s, 1H; 11,05, s, 1H

Beispiel 3: Herstellung von 4-Chlor-2-phenylamino-6-phenylpyrimidin

2 g (7,6 mmol) werden in 10 ml Toluol mit 3,5 g Phosphoroxychlorid umgesetzt. Die Reaktionsmasse wird auf 80°C erhitzt und 1,53 g Triethylamin (15,1 mmol) werden innerhalb von 20 Minuten dazugetropft. Nach einer Reaktionszeit von 2 Stunden bei 80°C wird die Masse im Eisbad abgekühlt und 28 ml 4M-Natronlauge dazugetropft. Die wässrige Phase wird 3 mal mit Ethylacetat extrahiert.

Nach Eindampfen der organischen Phase erhält man 2,12 g (99,1% d. Th.) 4-Chlor-2-phenylamino-6-phenylpyrimidin.

NMR (1H in DMSO, ppm):

5 7, t, 1H; 7,3, t, 2H; 7,55, m, 4H; 7,8, d, 2H; 8,2, m, 2H; 10,05, s, 1H

Beispiel 4: Umsetzung von 4-Chlor-2-phenylamino-6-phenylpyrimidin mit Aminen

Die Reaktionen werden in parallel auf einem Roboter durchgeführt.

10 56,3 mg 4-Chlor-2-phenylamino-6-phenylpyrimidin (0,2mmol) werden in 0,5 ml Dioxan gelöst. 38,7 mg Diisopropylamin (0,3 mmol) und 3 mmol Amin werden dazugegeben und die Reaktionsmischung wird bei 85°C 21 Stunden erhitzt. Nach Abkühlung wird die Masse in 2 ml Dichloromethan extrahiert und 3 mal mit 1,125 ml Essigsäure (13% in Wasser) und 1,2 ml Natronlauge gewaschen.

Die organische Phasen werden getrocknet und lyophilisiert.

15 Die Verbindungen (PY10) – (PY29) (siehe Tabelle 1) werden nach dieser Methode hergestellt. Sie wurden in LC-MS analysiert.

Beispiel 5: Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK-Wert) in Mikrotiterplatten

20 Nährmedium:  
Casein-Sojamehl-Pepton-Bouillon zur Herstellung der Vorkulturen der Testbakterien und Hefe.

Beispiele für Testkeime:

25 Bakterien: **Staphylococcus aureus ATCC 6583**  
**Corynebacterium xerosis ATCC 373 (\*\*)**  
**Actinomyces viscosus ATTC 43146**  
**Escherischia Coli ATTC 10536**

30 Durchführung:  
Die Testsubstanzen werden in Dimethylsulfoxid (DMSO) vorgelöst und in einer Verdünnungsreihe von 1:2 getestet.

Bakterien und Hefe werden über Nacht in CASO-Bouillon angezüchtet.

Alle Testkeim-Suspensionen werden mit 0,85 %iger Kochsalzlösung auf eine Keimzahl von  $1 - 5 \times 10^6$  KBE/ml eingestellt.

5 Die Testsubstanzen werden à 8 µl pro well in Mikrotiterplatten vorpipettiert.

Die voreingestellten Keimsuspensionen werden 1:100 in CASO-Bouillon verdünnt und à 192 µl pro well den Testsubstanzen zugegeben.

10 Die Testansätze werden 48 Stunden bei 37°C inkubiert.

Nach Inkubation wird das Wachstum anhand der Trübung der Testansätze (optische Dichte) bei 620 nm in einem Mikroplate-Reader bestimmt.

15 Als minimale Hemmkonzentration (MHK-Wert) wird diejenige Substanzkonzentration angegeben, bei der eine deutliche Wachstumshemmung ( $\leq 20\%$  Wachstum verglichen mit der Wachstumskontrolle) der Testkeime festzustellen ist.

Pro Testkeim und Substanzkonzentration werden drei Mikrotiterplatten angesetzt.

20

In der Tabelle 2 sind die mikrobiologischen Testergebnisse zusammengestellt:

**Tabelle 2: Bestimmung der minimale Hemmkonzentration in Mikrotiterplatten**

Verbind. d. Formel	<u>MIC sa</u>	<u>MIC ec</u>	<u>MIC cx</u>	<u>MIC av</u>
(PY1)	11	>120	6	6
(PY2)	105	>120	<3,75	26
(PY3)	43	>120	11	11
(PY4)	79	>120	20	20
(PY5)	<3,75	>120	<3,75	<3,75
(PY6)	51	>120	13	51
(PY7)	32	>120	4	8
(PY8)	17	34	8	8

Tabelle 2: Bestimmung der minimale Hemmkonzentration in Mikrotiterplatten

<u>Verbind. d. Formel</u>	<u>MIC sa</u>	<u>MIC ec</u>	<u>MIC cx</u>	<u>MIC av</u>
(PY9)	5	37	<3,75	<3,75
(PY10)	8	>120	<3,75	
(PY11)	25	>120	<3,75	
(PY12)	32	64	<3,75	
(PY13)	9	>120	<3,75	
(PY14)	58	116	29	
(PY15)	15	>120	7	
(PY16)	37	>120	<3,75	
(PY17)	4	>120	<3,75	
(PY18)	<3,75	>120	<3,75	
(PY19)	32	8	8	
(PY20)	29	29	15	
(PY21)	<3,75	>120	<3,75	
(PY22)	40	>120	20	
(PY23)	160	>120	40	
(PY24)	>120	>120	16	
(PY25)	76	>120	10	
(PY26)	>120	>120	15	
(PY27)	>120	>120	60	
(PY28)	40	160	10	
(PY29)	10	>120	<3,75	

Tabelle 3: Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration MIC [ppm] eines erweiterten Keimspektrums

<u>Microorganismus</u>	<u>Verbindung der Formel</u>		
	<u>(PY5)</u>	<u>(PY8)</u>	<u>(PY9)</u>
<b>Staphylococcus aureus ATCC 6538</b>	3,91	31,25	7,8
<b>Staphylococcus aureus ATCC 9144</b>	3,91	31,25	7,8
<b>Staphylococcus epidermidis ATCC 12228</b>	3,91	31,25	7,8
<b>C. xerosis ATCC 373 **</b>	7,81	7,8	1,95
<b>C. minutissimum ATCC 23348</b>	3,91	15,63	3,9

**Tabelle 3: Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration MIC [ppm] eines erweiterten Keimspektrums**

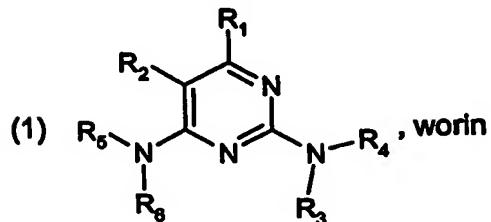
<u>Microorganismus</u>	<u>Verbindung der Formel</u>		
	<u>(PY5)</u>	<u>(PY8)</u>	<u>(PY9)</u>
<b>Propionibacterium acnes ATCC 6919 ***</b>	3,91	31,25	7,8
<b>Escherichia coli NCTC 8196</b>	>1000	31,25	15,63
<b>Escherichia coli ATCC 10536</b>	>1000	62,5	250
<b>Proteus vulgaris ATCC 6896</b>	>1000	> 500	> 500
<b>Klebsiella pneumoniae ATCC 4352</b>	250	15,63	7,8
<b>Salmonella choleraesuis ATCC 9184</b>	>1000	62,5	250
<b>Pseudomonas aeruginosa ATCC 15442</b>	>1000	> 500	> 500
<b>Candida albicans ATCC 10231</b>	>1000	250	62,5
<b>Aspergillus niger ATCC 6275</b>	>1000	250	250

**Tabelle 4: Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration MIC [ppm] eines erweiterten Keimspektrums: Oralkeime**

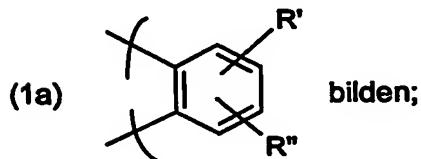
<u>Microorganismus</u>	<u>Verbindung der Formel</u>		
	<u>(PY5)</u>	<u>(PY8)</u>	<u>(PY9)</u>
<b>A.actinomycetemcomitans ATCC43718</b>	> 15	>15	>15
<b>S. gordonii ATCC 10558</b>	15	>15	15
<b>S. mutans ATCC 33402</b>	3,75	>15	15
<b>A. viscosus ATCC 43146</b>	3,75	3,75	3,75
<b>F. nucleatum subsp. polymorphum ATCC 10953</b>	> 15	15	15
<b>P. gingivalis ATCC 3277</b>	7,5	15	7,5
<b>P. nigrescens ATCC 33563</b>	15	15	7,5

Patentansprüche

1. Verwendung von 2,4-Bis-(alkylamino)pyrimidinen der Formel



5 R<sub>1</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl, oder C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl;  
R<sub>2</sub> Wasserstoff; oder R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen einen Rest der Formel



R' und R'' unabhängig voneinander Wasserstoff; C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl; oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy;  
R<sub>3</sub> und R<sub>5</sub> unabhängig voneinander, Wasserstoff; oder C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl;  
10 R<sub>4</sub> und R<sub>6</sub> unabhängig voneinander, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl; C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl; C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl;  
Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl; Di-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl; oder  
R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> zusammen einen Pyrrolidin-, Piperidin-, Hexamethylenimin- oder  
Morpholin-Ring bilden;

zur antimikrobiellen Behandlung von Oberflächen.

15

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R<sub>1</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl; oder Phenyl  
bedeutet.

20 3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass

R<sub>2</sub> Wasserstoff  
Bedeutet.

4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass

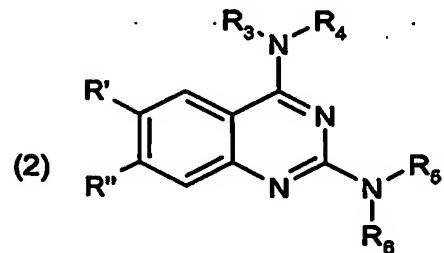
25 R<sub>3</sub> und R<sub>5</sub> unabhängig voneinander Wasserstoff; oder C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl;  
bedeuten.

5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass R<sub>4</sub> und R<sub>6</sub> unabhängig voneinander C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl; Phenyl; Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl; Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl; Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl; bedeuten.

5

6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> bzw. R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> zusammen einen Pyrrolidin-, Piperidin-, Hexamethylenimin- oder Morpholin-Ring bilden.

10 7. Verwendung nach Ansprache 6, dadurch gekennzeichnet, dass es Verbindungen der Formel



betrifft, worin

R' und R'' unabhängig voneinander Wasserstoff; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl; oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy;

15 R<sub>1</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl; oder Phenyl

R<sub>3</sub> und R<sub>5</sub> unabhängig voneinander Wasserstoff; oder C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl; und

R<sub>4</sub> und R<sub>6</sub> unabhängig voneinander C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl; Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl; Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl; oder Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl;

bedeuten.

20

8. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass R<sub>1</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl;

R<sub>2</sub> Wasserstoff; oder R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen einen Rest der Formel (1a) bilden, worin

R' und R'' unabhängig voneinander Wasserstoff; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl; oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy;

25 R<sub>3</sub> und R<sub>5</sub> unabhängig voneinander Wasserstoff; oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl;

R<sub>4</sub> und R<sub>6</sub> unabhängig voneinander C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl; Phenyl; Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl; oder

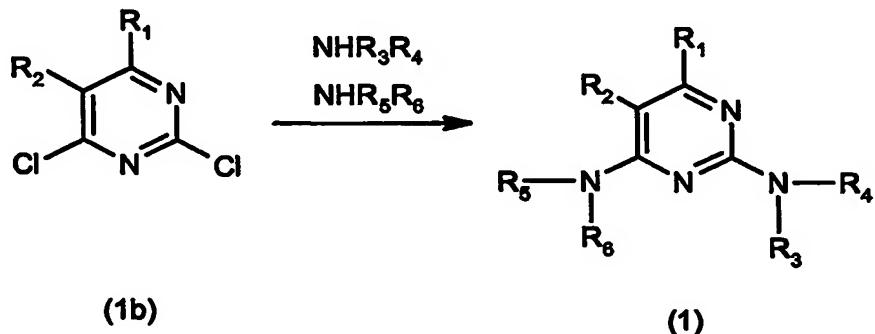
R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> bzw. R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> einen Pyrrolidin-, Piperidin-, Hexamethylenimin- oder Morpholin-Ring bilden;

bedeuten.

30

9. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass R<sub>3</sub> und R<sub>5</sub> bzw. R<sub>4</sub> und R<sub>6</sub> jeweils die gleiche Bedeutung haben.

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (1), dadurch gekennzeichnet,  
5 dass man eine Dichloropyrimidinverbindung der Formel (1b) mit einem primären oder sekun-  
dären Amin in einem geeigneten Lösungsmittel und einer Hilfsbase oder unter Verwendung  
eines Überschusses an Amin zur Verbindung der Formel (1) nach folgendem Schema um-  
setzt:



10

11. Verwendung der Verbindung der Formel (1) nach Anspruch 1 zur Behandlung von texti-  
len Fasermaterialien.

15

12. Verwendung der Verbindung der Formel (1) nach Anspruch 1 zur Konservierung.  
13. Verwendung der Verbindung der Formel (1) nach Anspruch 1 in Wasch- und Reinigungs-  
formulierungen.

20

14. Verwendung der Verbindung der Formel (1) nach Anspruch 1 zur antimikrobiellen Aus-  
rüstung und Konservierung von Kunststoffen, Papier, Nonwovens, Holz oder Leder.

25

15. Verwendung der Verbindung der Formel (1) nach Anspruch 1 zur antimikrobiellen Aus-  
rüstung und Konservierung von technischen Produkten, insbesondere Druckverdickern aus  
Stärke oder Celluloseabkömmlingen, Lacken und Anstrichfarben.

16. Verwendung der Verbindung der Formel (1) als Biozid in technischen Prozessen.

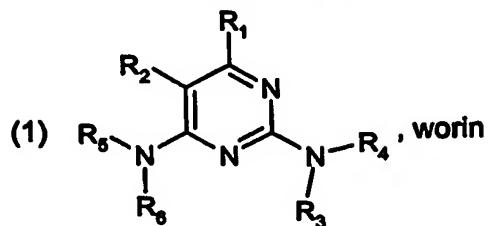
17. Körperpflegemittel, enthaltend

**0,01 bis 15 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, der Verbindung der Formel (1) und kosmetisch verträgliche Hilfsstoffe.**

5 **18. Orale Zusammensetzung, enthaltend 0,01 bis 15 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, der Verbindung der Formel (1) und oral verträgliche Hilfsstoffe.**

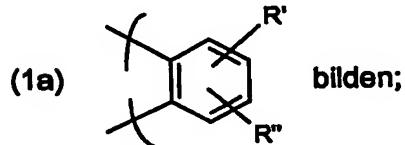
Zusammenfassung

Beschrieben wird die Verwendung von 2,4-Bis-(alkylamino)pyrimidinen der Formel



R<sub>1</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl, oder C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl;

R<sub>2</sub> Wasserstoff; oder R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen einen Rest der Formel



R' und R'' unabhängig voneinander Wasserstoff; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl; oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy;

R<sub>3</sub> und R<sub>6</sub> unabhängig voneinander, Wasserstoff; oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl;

R<sub>4</sub> und R<sub>6</sub> unabhängig voneinander, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl; C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl; Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl; Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl; oder

R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> und R<sub>6</sub> und R<sub>8</sub> zusammen einen Pyrrolidin-, Piperidin-, Hexamethylenimin- oder Morpholin-Ring bilden;

zur antimikrobiellen Behandlung von Oberflächen.

1604  
T/EP2004/051516

